

Klinika za ženske bolesti i porode
 Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Petrova 21 ♦ 10000 Zagreb

ZAŠTO KOLAGENOZE REMETE TRUDNOĆU? WHY ARE COLLAGENOSSES DANGEROUS FOR PREGNANCY?

Snježana Škrablin

Sažetak

Povezanost autoimunih bolesti i neuspjeha trudnoća poznata je godinama. Povišena perinatalna smrtnost i smrtnost kao i pogoršanje bolesti kod majki u korelaciji je s regulacijom bolesti prije trudnoće, poremetnjama tijekom trudnoće, posebice s nakalemljenom gestozom i bubrežnom insuficijencijom i postojanjem ili odsutnošću antifosfolipidnih protutijela. Postojanje antifosfolipidnih protutijela danas se sve češće povezuje s habitualnim

gubitkom trudnoća, neovisno o postojanju ili odsutnosti drugih komplikacija kolagenoze. Najpogubnije je postojanje antikardiolipinskih protutijela i lupus antikoagulant, dok je značenje ostalih autoprotutijela koja se mogu susresti u bolesnica s kolagenozama ili antifosfolipidnim sindromom danas smatra manje istraženo. U radu se raspravlja o tijeku trudnoće poremećene kolagenozom i mogućnostima liječenja.

Ključne riječi

kolagenoze, trudnoća

Summary

It is well known that certain autoimmune disorders are associated with pregnancy loss. Increased perinatal and maternal mortality as well as increased incidence of disease deterioration during pregnancy are correlated to preconceptual disease regulation, incidence of superimposed gestosis and renal failure and, recently, with some sorts of antiphospholipid antibodies. Indeed, investigators have attempted to establish an association between recur-

rent pregnancy loss and the presence of specific antibodies, irrespective of the presence of other clinical signs or complications of collagenosis. The most serious appears to be the presence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant while the significance of other autoantibodies that can be found appears to be much less defined. In the present paper pregnancy complicated by various collagenoses and therapeutic modalities are discussed.

Key words

collagenoses, pregnancy

Uvod

Kolagenoze, posebice sistemski lupus eritematodes (SLE) bolest je žena reproduktivne dobi i stoga se nerijetko susreće u trudnoći. Najčešća je kolagenoza čiji je utjecaj na tijek i ishod trudnoće relativno dobro poznat. Kao ni ostale kolagenoze ne remeti mogućnost zanošenja, no tijek i ishod trudnoće može biti značajno poremećen. Do prije 50 godina smrtnost majki bila je visoka zbog teških pogoršanja bolesti tijekom i posebice nakon završene trudnoće. Danas je učestalost teškog pogoršanja bolesti tijekom trud-

noće rijetka zbog možda bolje kontrole bolesti ili nerijetke uspješne predkonceptivne regulacije bolesti. Nema usuglašenosti stavova je li pogoršanje bolesti tijekom trudnoće češće no izvan nje. I dalje je međutim čest spontani pobačaj, habitualni pobačaj, intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porod, a perinatalna je smrtnost povišena. U novorođenčadi može se razviti prolazni neonatalni lupus, srčani blok, aritmije, kožne manifestacije bolesti, trombocitopenija i poremetnje funkcije jetre (1).

Činitelji koji uvjetuju tijek trudnoće u bolesnice sa sistemskim lupus eritematodesom

Prema rezultatima brojnih studija ishod trudnoće ovisi o aktivnosti bolesti prije zanošenja, dobi i paritetu, prisutnosti antifosfolipidnih protutijela i evtl. postojećoj

bubrežnoj insuficijenciji. Sama nefropatija, u koliko nema znakova bubrežne insuficijencije, a tijekom trudnoće se ne pogoršava, obično dopušta normalan is-

hod trudnoće. Međutim, u bolesnica s lupus nefritisom, tijekom trudnoće javlja se hipertenzija i nakalemljena gestoza u više od 50% njih. Drži se da nije moguće razlikovati pogoršanje lopusne nefropatije i preeklampsiju. Zahvaćenost središnjeg živčanog sustava tijekom eklampsije katkad nije moguće razlikovati od lopusom uzrokovanih konvulzija. Jednako tako, pancitopenija može pratiti preeklampsiju i pogoršanje lopususa. Katkad u diferenciranju mogu pomoći naglo porasli titrovi protutijela ili pad vrijednosti komplementa što prati pogoršanje lopususa, a ne preeklampsiju. Osim toga, žene s pogoršanjem lopususa ne moraju imati hipertenziju, što je u preeklampsije gotovo pravilo (2). Tijek samog lopususa u trudnoći je nepredvidiv: može se pogoršati, ostati nepromijenjen, čak se i poboljšati. Međutim, valja uvijek misliti na mogućnost pogoršanja koje može biti vrlo teško, čak smrtonosno. Posebno opasan je miokarditis, poliserozitis i pogoršanje bubrežne insuficijencije.

Trudnoću u žena s kolagenozom valja planirati, njezin tijek pažljivo nadzorati, planirati porod u tercijarnom perinatalnom centru, a poželjno je da je vodi iskusan perinatolog. Tijek bolesti nadzire se određivanjem aktivnosti komponenti komplementa, određivanjem testova funkcije jetre i bubrega, praćenjem proteinurije i analizom sedimenta urina i određivanjem KKS. Potreban je pažljiv nadzor rasta i stanja djeteta. Valja znati da dijete

Antifosfolipidna protutijela

Tijekom posljednjih 25 godina nađen je niz protutijela koja se vežu na negativno nabijene fosfolipide membrana. Najčešća od njih su lupus antikoagulant i antikardiolipinska protutijela, danas međutim poznajemo i protutijela koja vežu protein C, protein S i prirodni placentarni antikoagulant, anexin V. Mogu pripadati protutijelima klase IgG, IgM ili IgA. Premda se mogu naći i u posve zdravih osoba, nerijetko uzrokuju antifosfolipidni sindrom, bolest koju prate ponavljanje venske i/ili arterijske tromboze, trombocitopenija i nepovoljna reproduksijska anamneza (6). Ova protutijela vežu se direktno na kardiolipin ili proteine koji vežu fosfolipide kao npr. beta2 glikoprotein I, protein C, S ili anexin V (7). Normalno beta2 glikoprotein I veže se uz negativno nabijene fosfolipide aktiviranih trombocita i onemogućuje pokretanje koagulacijske kaskade daljnjim vezanjem faktora XII i kompleksa protrombinaze. Ako je beta2 glikoproteina I vezan antikardiolipinskim protutijelom lanac koagulacije pokreće se neometano. Beta 2 glikoprotein I nalazi se u visokim koncentracijama na površini sinciotrofoblasta, pa se njegovom neutralizacijskom protutijelom remeti implantacija. Protutijelo koje veže protein C ili S

Antifosfolipidni sindrom

Kombinacija antikardiolipinskih protutijela i/ili lupus antikoagulant s jednom ili više kliničkih komplikacija, poznata je kao primarni antifosfolipidni sindrom.

može razviti konatalni lupus ili srčane aritmije. Uoči poroda rabe se uobičajeni testovi nadzora stanja djeteta. U koliko nema preeklampsije, a rast djeteta je uredan, obično je trudnoću moguće nastaviti do termina. Način poroda određuje se prema pravilima porodništva. U žena koje primaju kortikosteroide preporuča se u vrijeme poroda i prvih nekoliko dana nakon njega primijeniti kortikosteroide u visokim "stres" dozama (1).

Izgledi za uspješniji ishod trudnoće postoje kad je bolest inaktivna bar 6 mjeseci prije zanošenja, kad nema znakova nefropatije, kad se ne razvije nakalemljena gestoza te kad nema antifosfolipidnih protutijela.

Prema rezultatima istraživanja Klinike, postojanje antifosfolipidnih protutijela najvažniji je prognostički pokazatelj ishoda trudnoće u žene koja boluje od sistemskog lopususa. Fetalna smrt nakon navršenih 12 tjedana trudnoće susreće se u 11% žena u kojih je uspjelo postići negativizaciju vrijednosti lupus antikoagulant, naspram u čak 45% njih u kojih je lupus antikoagulant ostao pozitivan (3). Sličnu tek nešto višu učestalost spontanog pobačaja nakon 12. tjedna trudnoće u sistemskog lopususa bez antifosfolipidnih protutijela kao i u općoj populaciji, a značajno veću učestalost uz postojanje antifosfolipidnih protutijela pokazala su i druga istraživanja (4). Perinatalna pak smrtnost jako ovisi o aktivnosti bolesti prije trudnoće, učestalosti prijevremenog poroda i pogoršanju bolesti tijekom trudnoće (5).

uzrokovat će arterijske i venske tromboze, vezanje anexina V dovodi do pokretanja koagulacije i tromboze u interviloznom prostoru (8). Dodatno, antifosfolipidna protutijela mogu direktno oštetiti trombocite, endotel i stanice sinciotrofoblasta, mogu remetiti stvaranje vazodilatacijskih prostaglandina u decidui, remetiti fibrinolizu (9) itd. Lupus antikoagulant ne veže negativno nabijene fosfolipide direktno već se veže uz protrombin vezan uz fosfolipide.

Antifosfolipidna protutijela stvara oko 30-50% pacijentica oboljelih od sistemskog lopususa. U njih su tada učestale tromboze, neurološke poremetnje i trombocitopenija. Ova su protutijela česta u žena koje su imale habitualne pobačaje, intrauterinu smrti djeteta, endocarditis, postporodni miokarditis, temporalni arteritis, vazookluzivne bolesti koje napadaju razne organe, posebno bubrege (10). Ova protutijela u niskom se titru mogu naći i u zdravih žena i u žena koje su imale normalne trudnoće. Međutim, njihova povezanost s brojnim nepovoljnim ishodina trudnoće toliko je značajna da se danas preporučuje odrediti antifosfolipidna protutijela u žena s nepovoljnom reproduksijskom anamnezom.

Fosfolipidni sindrom može komplicirati sistemski lupus eritematodes i tada je to sekundarni antifosfolipidni sindrom. Mnoge bolesnice imaju antifosfolipidni sindrom,

a da istodobno nemaju sistemski lupus. Nađena protutijela smatraju se biljgom visoko rizične trudnoće. Mnogi nepovoljni ishodi posljedica su nepravilne implantacije i placencije, a to potvrđuje kako je poremećena funkcija posteljice najčešći razlog poremetnjama trudnoće u trudnica s primarnim i sekundarnim antifosfolipidnim sindromom.

U liječenju trudnica s antifosfolipidnim sindromom primjenjuje se najčešće kombinacija niskih doza salicilata i heparina, liječenje imunoglobulinima, a kat-

kad i imunosupresivno liječenje. Opasnost ponovljenih tromboza je izrazito visoka (11). Zbog toga trudnoce moraju primati preventivne doze nefrakcioniranog ili frakcioniranog, niskomolekularnog heparina. U koliko su prije trudnoće primale varfarin, prelazak na medikaciju heparinom mora se obaviti do 6. tjedna trudnoće kako bi se spriječila varfarinska embriopatija. Profilaksa heparinom nastavlja se tijekom i nakon poroda, kada je ponovno moguće nastaviti profilaksu varfarinom.

Liječenje sistemskog lupusa tijekom trudnoće

Lupus je neizlječiva bolest čiji se tijek može modificirati lijekovima. Bolovi u zglobovima i poliserozitis može dobro odgovoriti na simptomatsko liječenje nesteroidnim antireumaticima. Ostale tegobe liječe se kortikosteroidima. Posebno teški oblici bolesti liječe se imunosupresivima i citotoksičkim sredstvima koje je kod teškog oblika bolesti opravdano primijeniti i tijekom trudnoće (1,2). U bolesnica s antifosfolipidnim protutijelima liječenje kortikosteroidima tijekom trudnoće danas je, međutim odbačeno kao nedjelotvorno i potencijalno opasno (12) Istraživanja posljednjih godina pokazala su kako je u tih trudnica liječenje

kombinacijom nesteroidnih antireumatika, npr. aspirinom uz heparin značajno unaprijedilo perinatalni ishod (13). Najnovija pak izvješća potvrđuju kako je liječenje niskomolekularnim heparinom djelotvornije od liječenja nefrakcioniranim heparinom. Jedna randomizirana studija pokazala je dvostruko bolji učinjak dalteparina u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom (14), a slični su i rezultati opservacijskih studija (15). U trudnica s ponavljanim gubicima trudnoća usprkos navedenog liječenja može se pokušati mjesečnim aplikacijama imunoglobulina (13), plazmaferezama (16) ili interleukinom 3 (17).

Utjecaj ostalih kolagenoza na trudnoću

Ostale češće kolagenoze su reumatoidni artritis koji u pravilu nema nepovoljan učinak na tijek i ishod trudnoće, u trudnoći se klinička slika poboljšava, ali su egzacerbacije česte i neugodne u babinju (18) i sklerodermija kod koje ishod trudnoće ovisi o zahvaćenosti parenhimatoznih organa, a u trudnoći se nerijetko pogoršava (19,20). Dermatomiozitis je akutna, subkronična ili kronična upala kože i mišića vjerojatno uzročno povezana s virusnim infekcijama ili autoimunim mehanizmima koja nerijetko prati neku od češćih kolagenoza. Može izbiti kao teški akutni miozitis s kožnim manifestacijama, brzog, fatalnog tijeka ali može poprimiti spori tijek s zahvaćenošću pretežito

mišića, uz blage kožne manifestacije i benigniji klinički tijek. Važno je pamtiti kako u 15% bolesnika s dermatomiozitisom istodobno postoji ili će tijekom vremena biti dijagnosticiran maligni tumor najčešće dojke, jajnika, pluća ili želuca. Ishod trudnoće u bolesnica je loš (1).

Među rjeđe kolagenoze ubrajamo brojne multisistemske bolesti koje se obično svrstavaju u sindrom vaskulitisa: nodozni poliarteritis (loše prognoze, vrlo rijedak u trudnoći), angitis zbog preosjetljivosti, Wegenerova granulomatoza (bolest peri i poslijemenopauze), vrlo rijetki gigantocelularni arteritis, arteritisi uz kolagenoze i miješani arteritisi (21).

Literatura

1. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw Hill. 2001:1384-404.
2. Repke JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med* 1998;43:350.
3. Škrablin S, Kuvačić I, Bernt T. i sur. Lupus anticoagulant (LAC) positive and negative pregnancies. Platelet count and aggregation, blood flow indices and therapeutic effect of aspirin and heparin. *Gynecol Perinatol* 1998;7:149-52.
4. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol* 1991;49:193.
5. Plavec A. Magistarski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb. 2005.

6. Meng C, Lockshin M. Pregnancy in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:348.
7. Chamley LW. Antiphospholipid antibodies or not. The role of beta 2 glycoprotein I in autoantibody-mediated pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 1997;36:123.
8. Caruso A, DeCarolis S, DiSimone N. Antiphospholipid antibodies in obstetrics. New complexities and sites of action. *Hum Reprod Update* 1999;83:137.
9. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682.
10. Pierro E, Cirino G, Bucci MR. et al. Antiphospholipid antibodies inhibit prostaglandin release by decidual cells of early pregnancy: possible involvement of

extracellular secretory phospholipase A2. *Fertil Steril* 1999;71:342.

11. Nelson-Piercy C, Williamson C. Medical disorders in pregnancy. In: Chamberlain G, Steer P, eds. *Turnbull's Obstetrics*. London: Churchill Livingstone. 2001:289-90.

12. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:439.

13. Triolo G, Ferrante A, Ciccia F. et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48:728.

14. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P. et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729.

15. Gris JC, Balducci JP, Quere I. et al. Enoxaparin sodium improves pregnancy outcome in aspirin-resistant antiphospholipid/antiprotein antibody syndromes. *Thromb Haemost* 2002;87:536.

16. Frampton G, Cameron JS, Thom M. et al. Successful removal of antiphospholipid antibody during pregnancy using plasma exchange and low dose prednisolone. *Lancet* 1987;2:1023.

17. Fishman P, Falach-Vaknine E, Zigelman R. et al. Prevention of fetal loss in experimental anti-phospholipid syndrome by in vivo administration of recombinant interleukin-3. *J Clin Invest* 1993;91:1834.

18. Melson JL, Hughes KA, Smith AG. et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329: 466.

19. Russo-Stieglitz K, Rasheed M, Artlett C. et al. Influence of prior pregnancies on disease course and mortality in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:S190.

20. Maymon R, Fejgin M. Scleroderma in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:530.

21. Valente RM, Hall S, ODuffy JD, Conn DL. Vasculitis and related disorders. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders. 1997;2:1079.